

BAB II

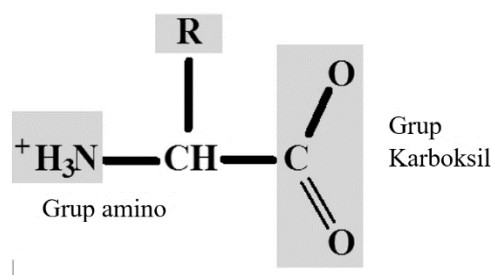
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Farmakodinamik Obat

Farmakodinamik merupakan subdisiplin ilmu farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi, fisiologi obat, dan mekanisme kerjanya dengan tujuan meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui respon yang terjadi (Anonim, 2013).

2.1.1 Asam Amino

Asam amino merupakan unit penyusun protein yang mempunyai fungsi sebagai protein transpor, protein struktural, protein sebagai enzim, protein sebagai *anti-body*, *neurotransmitter*, dan reseptor sel. Pada struktur asam amino terdapat satu atom C sentral yang mengikat secara kovalen gugus amino, gugus karboksil, satu atom H dan rantai samping atau gugus R. Gugus R menunjukkan sifat kimiawi setiap asam amino sebagaimana ikatan protein dan fungsi biologis. Gugus R yang berbeda-beda pada tiap jenis asam amino menentukan struktur, ukuran, muatan elektrik, dan sifat kelarutan didalam air. Dua asam amino berikatan melalui suatu ikatan peptida dan membentuk rantai polipeptida yang tidak bercabang dan akhirnya membentuk suatu protein (Hartati, 2014).



Gambar 2.1 Struktur Asam Amino

Asam amino dapat diklasifikasikan berdasarkan rantai samping : (Belitz *et al*, 2009)

- Asam amino dengan rantai samping nonpolar : glisin, alanin, valin, leusin, isoleusin, prolin, fenilalanin, triptofandan metionin.

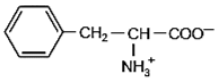
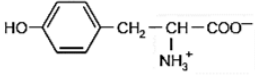
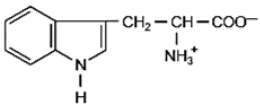
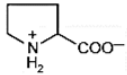
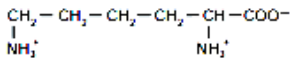
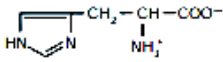
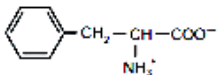
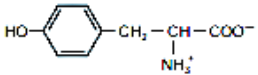
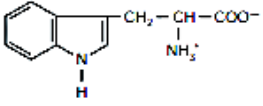
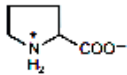
- Asam amino dengan sisi ujung yang tidak memiliki muatan: serin, treonin, sistein, tirosin, asparagin dan glutamin.
- Asam amino dengan rantai samping bermuatan: asam aspartat, asam glutamat, histidin, lisin dan arginin.

Berdasarkan peran nutrisi / fisiologis mereka, asam amino dapat dibedakan sebagai: (Belitz *et al*, 2009)

- Asam amino esensial: Valine, leusin, isoleusin, fenilalanin, triptofan, metionin, treonin, histidin, lisin dan arginin.
- Asam amino non-esensial: Glisin, alanin, prolin, serin, sistein, tirosin, asparagin, glutamin, asam aspartat dan asam glutamat.

Tabel II.1 Macam Asam Amino yang Terdapat Pada Protein

Name	Symbol	Structural Formula
With Aliphatic Side Chains		
Glycine	Gly [G]	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Alanine	Ala [A]	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Valine	Val [V]	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
Leucine	Leu [L]	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
Isoleucine	Ile [I]	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
With Side Chains Containing Hydroxylic (OH) Groups		
Serine	Ser [S]	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
Threonine	Thr [T]	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
Tyrosine	Tyr [Y]	See below.
With Side Chains Containing Sulfur Atoms		
Cysteine	Cys [C]	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ \text{SH} \quad \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$
Methionine	Met [M]	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \quad \\ \text{S}-\text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$

Name	Symbol	Structural Formula
Containing Aromatic Rings		
Histidine	His [H]	See above.
Phenylalanine	Phe [F]	
Tyrosine	Tyr [Y]	
Tryptophan	Trp [W]	
Imino Acid		
Proline	Pro [P]	
Lysine	Lys [K]	
Histidine	His [H]	
Containing Aromatic Rings		
Histidine	His [H]	See above.
Phenylalanine	Phe [F]	
Tyrosine	Tyr [Y]	
Tryptophan	Trp [W]	
Imino Acid		
Proline	Pro [P]	

2.1.2 Reseptor

Reseptor obat adalah makromolekul protein yang terdapat pada jaringan sel hidup, mengandung gugus fungsional atau kumpulan atom yang terorganisasi, bersifat reaktif, spesifik, dan berinteraksi dengan gugus farmakofor yang terdapat pada molekul obat (Siswandono & Soekardjo, 2015) biasanya diaktifkan oleh *transmitter* atau *hormone*, sehingga dapat menghasilkan respon biologis (Neal, 2012). Reseptor mencakup 2 konsep penting. Pertama, obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh dan yang kedua, obat tidak menimbulkan fungsi baru,

tetapi hanya memodulasi fungsi yang telah ada (Anonim, 2013). Banyak reseptor sekarang telah dikloning dan urutan amino telah diketahui

Terdapat 4 tipe reseptor (Neal, 2012) yakni :

- a. *Agonist (ligand)-gated ion channels* terdiri dari subunit protein yang membentuk pori sentral (misalnya reseptor nikotinik, γ - reseptor asam aminobutirat (GABA))
- b. *G-protein-coupled receptor* membentuk reseptor dengan tujuh heliks yang membentang. Reseptor ini berkaitan dengan respon fisiologis dengan *second messenger*
- c. *Nuklear-reseptor* untuk hormon steroid dan tiroid hormon, berada pada inti sel dan mengatur proses transkripsi dan sintesis protein
- d. *Kinase-linked receptor* adalah reseptor permukaan yang memiliki aktivitas tirosin kinase intrinsik (Contoh : reseptor untuk insulin, sitokin dan faktor pertumbuhan)

2.1.3 Ligan

Ligan adalah zat yang membentuk kompleks dengan biomolekul (protein) untuk menjalankan aktivitas biologis. Dalam pengikatan protein-ligan, ligan merupakan molekul yang menghasilkan sinyal dengan mengikat ke sisi aktif pada protein target. Pengikatan biasanya menghasilkan perubahan isomerisme konformasi (konformasi) dari protein target. Dalam studi pengikatan DNA-ligan, ligan dapat berupa molekul kecil, ion, atau protein yang berikatan dengan heliks ganda DNA (Teif, 2005; Teif & Rippe, 2010).

2.1.4 Interaksi Ligan dengan Reseptor

Terdapat beberapa jenis struktur obat yang dapat berinteraksi dengan ligan, yakni (Siswandono & Soekardjo, 2015) :

2.1.4.1 Senyawa Obat Berstruktur Non-spesifik

Obat dengan struktur tidak spesifik merupakan senyawa dengan struktur bervariasi, tidak berinteraksi dengan reseptor spesifik, dan aktivitas biologisnya

dipengaruhi oleh sifat kimia-fisika (derajat ionisasi, kelarutan, aktivitas termodinamik, tegangan permukaan, dan redoks potensial)

Karakteristik aktivitas fisik senyawa berstruktur tidak spesifik yakni :

- a. Efek biologis berhubungan langsung dengan aktivasi termodinamik, dan dosis relatif besar
- b. Bila efek termodinamik hampir sama maka akan memberikan efek biologis yang sama
- c. Ada keseimbangan kadar obat dalam biofase dan fasa eksternal
- d. Bila terjadi kesetimbangan, aktivitas termodinamik pada masing-masing fasa harus sama
- e. Pengukuran aktivitas termodinamik pada fasa eksternal juga mencerminkan aktivitas termodinamik biofase
- f. Senyawa dengan derajat kejenuhan sama, mempunyai aktivitas termodinamik sama sehingga derajat efek biologis sama pula

2.1.4.2 Senyawa Obat Berstruktur Spesifik

Senyawa berstruktur spesifik merupakan senyawa yang memberikan efeknya dengan mengikat reseptor spesifik. Mekanisme kerjanya dapat bekerja pada enzim (pengaktifan, penghambatan atau pengaktifan kembali enzim-enzim tubuh), bekerja secara antagonis, menekan fungsi gen, atau mengubah membran sel dan mempengaruhi sistem transpor membran sel

Karakteristik senyawa obat berstruktur spesifik yakni :

- a. Efektif pada kadar rendah
- b. Melibatkan kesetimbangan kadar obat dalam biofase dan fasa eksternal
- c. Melibatkan ikatan kimia yang kuat
- d. Pada keadaan kesetimbangan aktivitas biologisnya maksimal
- e. Sifat fisika-kimia berperan dalam menentukan efek
- f. Aktivitas biologisnya dipengaruhi oleh perubahan struktur kimia.

2.1.5 Hubungan Struktur dan Interaksi Ligand dengan Reseptor

Interaksi obat dan reseptor memerlukan kemampuan obat untuk mengubah bentuk konformasi makromolekul protein dan membentuk kompleks obat-reseptor sehingga dapat menghasilkan respon biologis (Siswandono & Soekardjo, 2015).

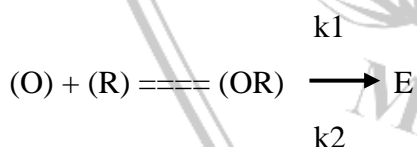
Beberapa teori interaksi obat-reseptor yakni :

2.2.5.1 Teori Klasik

- Crum, Brown dan Fraser (1869), mengatakan bahwa aktivitas biologis suatu senyawa merupakan fungsi dari struktur kimianya dan tempat obat berinteraksi pada sistem biologis mempunyai sifat yang karakteristik.
- Langley (1878), dalam studi efek antagonis dari atropin dan pilokarpin, memperkenalkan konsep reseptor yang pertama kali, dan kemudian dikembangkan oleh **Ehrlich**
- Ehrlich (1900), memperkenalkan istilah reseptor dan membuat konsep sederhana mengenai interaksi obat-reseptor yaitu *corpora non agunt nisi fixata* atau obat tidak dapat menimbulkan efek tanpa mengikat reseptor.

2.2.5.2 Teori Pendudukan

Clark (1926), memperkirakan bahwa satu molekul obat akan menempati satu sisi reseptor dan obat harus diberikan dalam jumlah yang lebih agar tetap efektif selama proses pembentukan kompleks. Obat (O) akan berinteraksi dengan reseptor (R) membentuk kompleks obat-reseptor (OR).



k1 : kecepatan pengambungan

k2 : kecepatan disosiasi

E : efek biologis yang dihasilkan

Lalu proses interaksi obat –reseptor menurut Ariens-Stephenson dijelaskan dengan bagan sebagai berikut:

$O + R \rightleftharpoons O-R \longrightarrow \text{Respon (+)} : \text{senyawa agonis Afinitas besar dan aktivitas intristik} = 1$

$O + R \rightleftharpoons O-R \longrightarrow \text{Respon (-)} : \text{senyawa antagonis Afinitas besar dan aktivitas intristik} = 0$

2.2.5.3 Teori Gangguan Makromolekul

Belleau (1964) memperkenalkan teori gangguan molekul. Interaksi mikromolekul obat dengan makromolekul protein/reseptor dapat menyebabkan terjadinya perubahan bentuk konformasi reseptor sebagai berikut (Siswandono & Soekardjo, 2015) :

- Gangguan konformasi spesifik (*Specific Conformational Perturbation* = SCP)
- Gangguan konformasi tidak spesifik (*Non Specific Conformational Perturbation* = NSCP)

Obat agonis adalah obat yang mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk SCP sehingga menimbulkan respon biologis. Obat antagonis adalah obat yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk NSCP sehingga menimbulkan efek pemblokiran. Pada teori ini ikatan hidrofob merupakan faktor penunjang yang penting dalam proses pengikatan obat-reseptor

2.1.6 Jenis Ikatan Obat dengan Reseptor

2.1.6.1 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia obat-reseptor yang paling kuat, ikatan ini terjadi ketika 2 atom antara obat-reseptor saling menggunakan sepasang elektron bersama. Ikatan kovalen merupakan ikatan yang kompleks yang stabil, hanya bisa dipecah bila ada agen katalis berupa enzim tertentu, dan ikatan ini bersifat *irreversible* pada suhu normal (Siswandono & Soekardjo, 2015).

2.1.6.2 Ikatan Ionik

Ikatan ionik merupakan ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion yang memiliki perbedaan muatan. Kekuatan tarik-menarik

antar ion dipengaruhi oleh jarak ion, semakin jauh jarak antar ion, semakin berkurang pula daya-tarik menarik yang dihasilkan. Susunan makromolekul pada reseptor akan mempengaruhi kemampuan interaksi gugus yang memiliki perbedaan muatan. Obat yang mengandung gugus potensial (R_3NH^+ , R_4N^+ , atau $R_2C=NH^{2+}$) dan anion potensial ($RCOO^-$, RSO_3^- atau $RCOS^-$) (Siswandono & Soekardjo, 2015).

2.1.6.3 Interaksi Ion-dipol dan Dipol-dipol

Dipol terbentuk karena adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom lain sehingga membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain. Contoh gugus yang memiliki fungsi dipolar ialah gugus karbonil, ester, amida, eter, dan nitril (Siswandono & Soekardjo, 2015).

2.1.6.4 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen terjadi antara atom H dengan muatan positif parsial dengan atom lain dengan muatan negatif parsial. Atom hidrogen yang kekurangan elektron pada umumnya akan terikat melalui ikatan kovalen dengan atom yang bersifat keelektronegatif (X) atau disebut juga gugus penarik elektron seperti atom N atau O, sehingga distribusi elektron pada ikatan kovalen X-H lebih besar pada atom X, dan atom H akan bermuatan positif lemah sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat fisika-kimia senyawa obat (titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan membentuk gel, dan keasaman) (Siswandono & Soekardjo, 2015).

Ikatan hidrogen memiliki 2 jenis yakni :

- a. Ikatan hidrogen intramolekul yakni ikatan yang terjadi dalam satu molekul
- b. Ikatan hidrogen intermolekul yakni ikatan yang terjadi antar molekul, memiliki kekuatan ikatan yang lebih lemah dibandingkan ikatan hidrogen intramolekul

2.1.6.5 Ikatan Van Der Waal's

Ikatan van der waal's merupakan ikatan tarik-menarik yang terjadi pada molekul atau atom yang tidak bermuatan dan letaknya berdekatan, dapat terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Pada senyawa yang memiliki berat atom molekul tinggi hasil penjumlahan ikatan van der waal's merupakan faktor pengikat yang cukup bermakna (Siswandono & Soekardjo, 2015).

2.1.6.6 Ikatan Hidrofobik

Ikatan hidrofobik terjadi pada proses penggabungan daerah non polar dengan daerah non polar reseptor yang bersama-sama berada dalam lingkungan air, sehingga mengalami suatu penekanan yang menurunkan kontak molekul air dengan daerah non-polar, dan struktur *quasi-crystalline* (ikatan hidrogen yang terjadi diantara daerah non polar molekul obat dan molekul air) akan pecah dan terjadi peningkatan entropi (Siswandono & Soekardjo, 2015).

2.1.6.7 Transfer Membran

Transfer membran terbentuk antara dua molekul kompleks melalui ikatan hidrogen, yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan molekul aseptor (Siswandono, 2015).

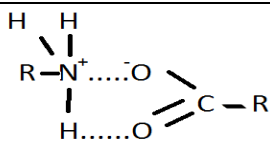
2.1.6.8 Ikatan Sigma

Ikatan yang terbentuk karena tumpang tindih linear antara dua lintasan atom yang menghasilkan daerah dengan densitas elektron yang tinggi dan memiliki penampang lingkaran melintang yang terkonsentrasi antara 2 inti bermuatan positif, mengalahkan tolakan elektrostatik keduanya (Harwood *et al*, 2008).

2.1.6.9 Ikatan Pi

Ikatan yang terbentuk melalui tumpang tindih sisi antar sisi dari dua atom orbital π . Daerah dengan densitas elektron yang tinggi ditemukan berbentuk seperti pisang di atas dan di bawah sebuah bidang yang mengandung kedua atom tetapi tanpa densitas elektron pada bidang tersebut (Harwood *et al*, 2008).

Tabel II.2 Tipe Ikatan Kimia Beserta Contoh dan Kekuatannya

Tipe Ikatan	Kekuatan Ikatan (kkal/mol)	Contoh
Kovalen	40-140	CH ₃OH
Ion-ion saling memperkuat	10	
Ion	5	R ₄ N ⁺I ⁻
Hidrogen	1-7	R-OH.....O=C
Ion-dipol	1-7	R ₄ N ⁺N(R) ₃
Dipol-dipol	1-7	O=C.....N(R) ₃
Transfer muatan	1-7	R-OH..... I
Van der waals	0,5-1	CH ₄CH ₄

2.2. Farmakokinetik Obat

Farmakokinetik atau kinetika obat merupakan salah satu ilmu farmakologi yang berkaitan dengan efek tubuh terhadap obat (nasib obat dalam tubuh), farmakokinetik mencakup 4 proses yakni proses absorpsi, distribusi, metabolisme (biotransformasi), dan ekskresi (Anonim, 2013).

2.2.1 Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Suatu obat akan memberikan efek bila konsentrasi yang tersedia harus mencukupi pada tempat aksinya, parameter keefektifan suatu obat pada proses absorpsi dinamakan bioavailabilitas (Nugroho, 2015), faktor yang mempengaruhi proses absorpsi obat yang melalui saluran cerna antara lain bentuk sediaan, sifat fisika-kimia obat, faktor biologis, dan faktor lain-lain (umur, makanan, interaksi obat dengan senyawa lain) (Siswandono & Soekardjo, 2015).

Prinsip teori proses absorpsi obat adalah sebagai berikut (Lemke *et al*, 2008).

- Membran saluran cerna dan membran biologis bekerja sebagai lipid *barrier*
- Bentuk molekul atau tak terionkan dari obat yang bersifat asam atau basa memiliki absorpsi yang baik, karena mudah larut dalam lemak dan mudah menembus membran biologis

- a. Sebagian besar absorpsi obat dilakukan secara difusi pasif melalui membran sel (*lipid bilayer*) (Anonim,2013).
- b. Kecepatan absorpsi dan jumlah obat yang diabsorpsi berhubungan dengan koefisien partisi
- c. Obat yang bersifat asam lemah akan lebih banyak diabsorpsi di lambung, sedangkan obat yang bersifat basa lemah akan lebih banyak diabsorpsi di usus

2.2.2 Distribusi

Distribusi merupakan penyebaran obat keseluruh darah pada jaringan dan organ tubuh dengan mekanisme mengikat protein plasma dengan berbagai ikatan. Terdapat beberapa macam protein plasma yakni albumin, α -glikoprotein, CGB (*corticosteroid-binding globulin*), dan SSBG (*sex steroid-binding globulin*) (Anonim,2013).

2.2.3 Metabolisme

Menurut Nugroho (2015) Metabolisme merupakan suatu proses perubahan senyawa menjadi metabolit yang terjadi pada sistem biologis. Tujuan adanya proses metabolisme yakni untuk mempersiapkan proses ekskresi obat dari dalam tubuh. Organ utama proses metabolisme ialah hati.

2.2.4 Ekskresi

Ekskresi merupakan perpindahan obat dari sirkulasi sistemik (darah) menuju organ ekskresi, proses ini diperlukan untuk proses detoksifikasi obat agar tidak memberikan efek buruk terhadap tubuh (toksik). Organ yang terlibat dalam proses ekskresi ialah hati, paru-paru, kulit, dan organ utama untuk proses ekskresi ialah ginjal, obat akan diekskresikan melalui urin (Nugroho,2015).

2.2.5 Druglikeness

Merupakan cara untuk membedakan antara senyawa obat dan non-obat. Dimana senyawa adalah molekul kecil yang relevan secara farmasi dan berada di pasaran dengan kegunaan aktif sebagai obat, sedangkan senyawa non-obat sebagai contoh adalah reagen kimia. *Druglikeness* ini sangat berguna sebagai alat untuk

menyeleksi dalam tahap penemuan obat baru dan senyawa yang bisa diterima tubuh sebagai obat secara farmakokinetik (Ursu *et al*, 2011).

Menurut Daina (2017) disebutkan bahwa *Druglikeness* merupakan prediksi obat yang berpotensi sebagai obat oral dan memiliki bioavailabilitas yang bagus. Biasanya molekul obat jika sulit menembus membrane saluran cerna maka akan sulit pula untuk menembus membrane jaringan tubuh lainnya karena sifat membrane didalam tubuh hamper sama.

2.2.5.1 Boiled-Egg

Merupakan prediksi *druglikeness* bawaan dari *webtool SwissADME* yang mana parameter yang digunakan adalah TPSA dan LogP dan area yang diprediksi memiliki absorbs yang baik adalah pada senyawa yang sifat fisikokimianya masuk kedalam area *Boiled-Egg* (Daina,2017).

2.2.5.2 Lipinski

Menurut Lipinski *et al* obat yang aktif secara oral tidak memiliki lebih dari satu pelanggaran *the rule of five* dibawah ini:

1. Tidak lebih dari 5 donor ikatan hydrogen (jumlah total ikatan nitrogen-hidrogen dan oksigen-hidrogen)
2. Tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hydrogen (semua atom nitrogen atau oksigen)
3. Berat molekul kurang dari 500 dalton
4. Koefisien partisi (logP) tidak lebih besar dari 5

2.2.5.3 Ghose

Sedangkan menurut Ghose *et al*, rentang dalam seleksi *druglikeness* agak lebih sempit dapat dilihat persyaratannya sebagai berikut :

1. Log P antara -0,4 sampai 5,6
2. Berat molekul kurang dari sama dengan 480
3. MR (Molar Refractivity) antara 40 sampai 130
4. Jumlah atom sama tidak lebih besar dari 70 dan tidak kurang dari 20

2.2.5.4 Veber

Teori Veber *et al* dalam pengembangan obat baru, jika tidak memenuhi syarat dibawah ini maka senyawa obat tidak dapat aktif secara farmakokinetik

1. Rotable bonds kurang dari sama dengan 10
2. TPSA tidak lebih dari 140

2.2.5.5 Egan

Teori Egan *et al*, pada skiring obat untuk memaksimalkan secara farmakokinetik harus memiliki sifat kimia sebagai berikut:

1. LogP tidak lebih dari 5,88
2. TPSA tidak lebih dari 131,6

2.2.5.6 Muegge

Menurut Muegge *et al* :

1. Berat molekul tidak kurang dari 200 dan tidak lebih dari 600
2. LogP kurang dari 5 dan paling kacil adalah -2
3. TPSA tidaak lebih dari 150
4. Ikatan hidrogen tidak lebih dari 10
5. Ikatan hidrogen donor tidak lebih dari 5
6. Num. rings tidak lebih dari 7
7. Numb. Carbon lebih dari 4
8. Numb. Heteroatom lebih dari 1
9. Numb. Rotable bonds tidak lebih dari 15

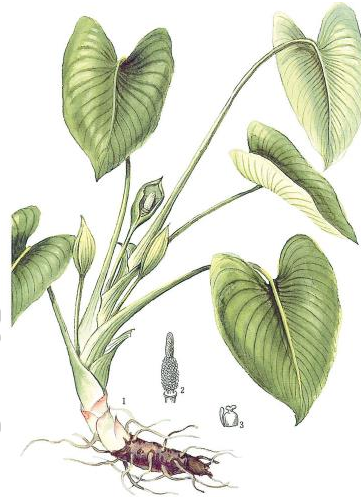
2.3. Pemanfaatan Tanaman Obat Tradisional untuk Nefrolitiasis

2.3.1 *Homalomena occulta* (*Homalomena occulta*)

Klasifikasi *Homalomena occulta* (Wikipedia.com)

Kingdom : Plantae
 Subkingdom : Angiospermae
 Divisi : Monokotil
 Ordo : Alismatales

Famili : Araceae
 Genus : *Homalomena schott*
 Spesies : *Homalomena occulta*



Gambar 2.2 Tanaman *Homalomena occulta*

2.3.2 Nama Lain Tanaman *Homalomena occulta*

Homalomena occulta tersebar di berbagai tempat di Indonesia dan masing-masing daerah yang berada di Indonesia memiliki nama yg berbeda-beda juga seperti cariyang bodas, cariyang beureum (Sunda) dan juga sebutan *Homalomena occulta* ataupun nyampu dari Jawa tengah (Dalimartha,2003).

2.3.3 Deskripsi Tanaman *Homalomena occulta*

Homalomena occulta merupakan tanaman liar yang tumbuh di daerah pegunungan, pinggiran sungai, di tepi danau, atau dapat juga sebagai tanaman hias dengan tempat tumbuh yang terlindungi. Tanaman *Homalomena occulta* merupakan tanaman terna yang memiliki usia hidup yang lama dengan tinggi tanaman antara 50-100 cm, bentuk batang bulat, dan tidak berkayu, berwarna ungu sampai kecoklatan, memiliki rimpang yang memanjang. *Homalomena occulta* memiliki daun tunggal dengan tangkai yang panjangnya antara 50-60 cm dengan bentuk bulat dan berdaging. Bentuk dari daun tanaman *Homalomena occulta* seperti bangun jantung dengan ujung daun berbentuk runcing, dengan pangkal rompang, tepi bagian daun rata, pada bagian kedua permukaan daun yang licin, memiliki pertulangan yang menyirip, memiliki panjang daun antara 70-90 cm dengan lebar

daun 20-35 cm dan berwarna hijau tua pada bagian daun. Tanaman *Homalomena occulta* juga memiliki bunga majemuk dengan warna bunga ungu dan memiliki bentuk bongkol yang tumbuh berada pada ketiak daun, memiliki kelamin dua dengan panjang bunga 15-30 cm dengan tangkai bunga berwarna ungu. Terdapat buah buni memiliki bentuk bulat, kecil dan memiliki warna merah. Biji panjang, kecil dengan warna coklat (Dalimartha,2003).

2.3.4 Manfaat Tanaman *Homalomena occulta*

Homalomena occulta dapat digunakan untuk mengatasi rematik, pegal linu, dapat meningkatkan nafsu seks dari pria (Dalimartha,2003), renal colic, batuk, dermatosis, diare, enterosis, demam, kaki, gastrosis, suara serak, lumbago, keguguran, mati rasa, sakit, luka (Duke *et al*, 2002). Menurut Bensky & Gamble (2004) tanaman *Homalomena occulta* dapat digunakan sebagai menghilangkan kelembapan angina, dapat digunakan untuk memperkuat urat dan tulang untuk obstruksi seperti nyeri, kejang, mati rasa, untuk nyeri bengkak karena cedera traumatis. Selain itu terdapat manfaat secara medis yakni untuk mengobati luka traumatis, patah tulang, sakit perut, sakit pinggang, parasit usus, dan rematik arthralgia, pegal linu setelah melahirkan.

2.3.5 Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman

Metabolit sekunder adalah senyawa yang dihasilkan tumbuhan yang tidak memiliki fungsi langsung pada fotosintesis, pertumbuhan atau respirasi, translokasi, sintesis protein, asimilasi nutrien, diferensiasi, pembentukan karbohidrat, protein dan lipid (Mastuti, 2016). Rimpang *Homalomena occulta* mengandung beberapa golongan senyawa pada rimpang *Homalomena occulta* antara lain seperti saponin, flavonoid, tannin dan polifenol (Dalimartha,2003). Kandungan *Homalomena occulta* dapat dilihat pada Lampiran 2.

2.4. *Alpha-1 Adrenoceptor*

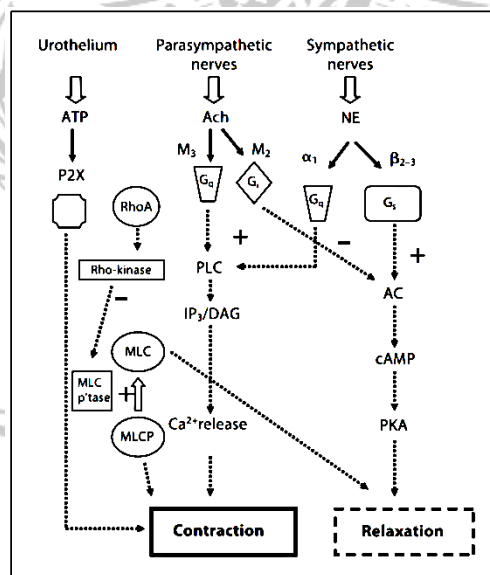
2.4.1 Definisi *Alpha-1 Adrenoceptor*

Alpha-1 Adrenoceptor merupakan salah satu reseptor neurotransmitter nor-efinefrin yang terdapat pada syaraf otonom. *Alpha-1 adrenoceptor* memiliki karakteristik sebagai berikut :

- Efek konstriksi terjadi pada otot polos pembuluh darah, bronkus, sfincter pencernaan, uterus, sfincter kandung kemih, saluran seminal, dan iris
- Efek relaksasi terjadi pada saluran pencernaan (Nugroho,2015)

2.4.2 Mekanisme Kerja *Alpha-1 Adrenoceptor*

Stimulasi *alpha-1 adrenoceptor* oleh norepinefrin mengarah pada aktivasi protein penggabungan Gq. Subunit *alpha* dari protein G ini mengaktifkan efektor, fosfolipase C, yang mengarah pada pelepasan IP₃ (inositol 1,4,5-trisphosphate) dan DAG (diacylglycerol). IP₃ merangsang pelepasan penyimpanan kalsium, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi Ca²⁺ sitoplasma. Ca²⁺ dapat mengaktifkan kinase protein kinase Ca²⁺, yang pada gilirannya memfosforilasi substratnya (Canda *et al*, 2007).



Gambar 2.3 Mekanisme Kerja *Alpha-1 Adrenoceptor*

2.4.3 *Alpha-1 Adrenoceptor Antagonist*

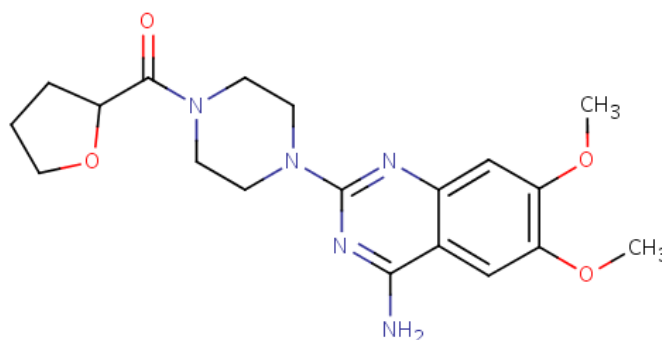
Reseptor α_1 -adrenergik terdapat pada sepanjang ureter manusia. Dilatasi merupakan pelebaran pembuluh darah yang disebabkan oleh relaksasi sel otot polos

pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan peningkatan aliran darah (Sidiqqi, 2011).

Alpha-1 adrenoceptor antagonist (Alpha-blocker) memiliki efek dilatasi pada otot halus. Penghambat alfa, atau antagonis alfa-1, bertindak dengan mencegah efek agonis dari reseptor adrenergik, dari merangsang otot-otot halus yang mengatur diameter pembuluh darah dan arteri yang lebih kecil dan sistem kemih (Koski & Zufall, 2017), meningkatkan tekanan proksimal terhadap batu, mengurangi kejang ureter dan membuat efek relaksasi pada ureter (Das *et al*, 2017).

Peningkatan pelebaran sistem urin ini mempercepat pengeluaran batu ginjal dari tubuh. *Alpha-1 adrenoceptor antagonist (Alpha-blocker)* digunakan secara *off-label* dalam pengelolaan batu ginjal (Koski & Zufall, 2017).

Terdapat beberapa jenis obat pada golongan *alpha-1 adrenoceptor antagonist (Alpha-blocker)* salah satunya yang biasa digunakan ialah Terazosin. Terazosin digunakan untuk terapi untuk hipertensi, BPH, dan adjunctive batu ginjal (Lipkin & Ojas, 2006) dan penyakit lainnya yang berkaitan dengan konstiksi pembuluh darah di daerah ureter



Gambar 2.4 Struktur Kimia Terazosin

2.5. Metode *In Silico*

2.5.1 Definisi Metode *In Silico*

Uji *in silico* adalah suatu uji atau percobaan yang dilakukan melalui simulasi menggunakan komputer. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan *docking* molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih (Hardjono, 2013). Metode *in silico* secara global meliputi pengembangan teknik untuk menangkap, menganalisis, dan mengintegrasikan data biologis (Ekins *et al*, 2007). Dengan

metode ini dapat membantu peneliti dalam membuat keputusan dan mensimulasikan penemuan dan pengembangan obat (Swaan & Ekins, 2005), membantu peneliti dalam memprediksi aktivitas farmakologi suatu senyawa tanpa harus bereksperimen langsung sehingga dapat meminimalisir pengeluaran dana dan mempersingkat waktu uji coba. Didalam metode penelitian secara *in silico*, dilakukan proses docking untuk memprediksi energi bebas dan konformasi antara ligan dan protein target secara tiga dimensi (Goodsell *et al*, 1996).

2.5.2 Homology Modeling

Teknik *homology modeling* atau pemodelan homologi merupakan pemodelan struktur protein komparatif atau perbandingan struktur yang telah dikembangkan untuk membangun model protein (target) tiga dimensi dari urutan asam amino berdasarkan keselarasan dengan urutan asam amino serupa protein dengan struktur yang diketahui (template) (Bordoli *et al*, 2009). Pemodelan homologi atau *homology modeling* merupakan salah satu metode *in silico* yang digunakan sebagai pemodelan komparatif dari *sequence* protein homolog $\geq 50\%$ (Sali dan Blundell, 1993). Pemodelan homologi bertujuan untuk membangun model struktur protein tiga dimensi menggunakan struktur terkait yang ditentukan secara eksperimental yang terkait, pembuatan reseptor secara *homology modeling* berdasarkan atas keselarasan urutan *sequence* antara protein target dan struktur *template*, model tiga dimensi untuk protein target dihasilkan. Pemodelan homologi saat ini merupakan metode yang paling akurat metode komputasi untuk menghasilkan model struktural yang andal dan secara rutin digunakan dalam banyak aplikasi biologis (Bordoli *et al*, 2009).

2.5.3 Jenis Metode Uji Aktivitas Secara *In Silico*

2.5.2.1 Uji Farmakodinamik secara *In silico*

Farmakodinamik secara *in silico* adalah metode komputasi dengan melihat hubungan antara reseptor dengan ligan atau obat dengan cara *molecular docking*. Digunakan untuk memprediksi adanya aktivitas dari ligan pada suatu reseptor secara molekuler. Data pendukung dapat diperoleh dalam studi *in vivo* dan *in vitro*. Data dapat dari konfirmasi *in vivo* sederhana *in vitro* data potensi, misalnya

penghambatan enzim plasma, dan biomarker penyakit yang lebih kompleks seperti perubahan kadar hormon menjadi perubahan perilaku kompleks dalam fungsi sistem saraf. (Macdonald, 2004).

2.5.2.2 Uji Farmakokinetik secara *In silico*

Uji Farmakinetik secara *in silico* merupakan metode komputasi dengan parameter yang diuji ialah absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Pendekatan yang digunakan untuk memprediksi farmakokinetik berbasis permodelan fisiologis pada manusia. Pemodelan farmakokinetik berbasis fisiologis dengan cepat menjadi alat yang ampuh untuk memprediksi farmakokinetika obat pada manusia (Macdonald, 2004).

2.5.4 Perangkat Lunak dan Database Pendukung Uji *In Silico*

2.5.3.1 Perangkat Lunak dan *Database* Pendukung Uji Farmakodinamik

2.5.3.1.1 Perangkat Lunak Uji Farmakodinamik

a. Autodock

AutoDock adalah prosedur otomatis untuk memprediksi interaksi ligan dengan target biomakromolekul. Motivasi untuk kinerja ini muncul dari masalah dalam desain senyawa bioaktif, dan khususnya bidang desain obat berbantuan komputer. Kemajuan dalam kristalografi sinar-x biomolekuler terus menyediakan protein penting dan struktur asam nukleat. Struktur ini bisa menjadi target agen bioaktif dalam pengendalian penyakit hewan dan tumbuhan, atau sekadar kunci untuk memahami aspek fundamental biologi. Interaksi yang tepat dari agen atau molekul kandidat tersebut dengan target mereka adalah penting dalam proses pengembangan. Tujuan autodock adalah untuk menyediakan alat komputasi untuk membantu para peneliti dalam menentukan kompleks biomolekul. AutoDock menggabungkan dua metode untuk mencapai tujuan ini: evaluasi energi berbasis grid yang cepat dan pencarian kebebasan torsi yang efisien (Morris, M et al , 2012). Nilai dari konformasi yang diketahui biasanya (1,5-2Å) dianggap telah berhasil (valid) (Hevener *et al*, 2009)

b. Discovery Studio

Discovery Studio adalah rangkaian perangkat lunak untuk mensimulasikan molekul kecil dan sistem makromolekul. Ini dikembangkan dan didistribusikan oleh Accelrys. Yang berfungsi menghasilkan model struktur 3D menggunakan MODELER Menentukan struktur tiga dimensi dan sifat makromolekul, seperti enzim, antibodi, DNA atau RNA adalah komponen fundamental untuk berbagai aktivitas penelitian. Discovery Studio memberikan portofolio komprehensif alat ilmiah terdepan dan tervalidasi di pasar, yang dapat membantu dalam setiap aspek penelitian berbasis makromolekul (Accelrys., 2017).

c. Avogadro

Avogadro dirancang untuk digunakan dalam kimia komputasi, molekuler pemodelan, bioinformatika, ilmu material, dan lain sebagainya. Menggambar struktur kimia dengan perangkat lunak Avogadro sangat mudah dilakukan. Hanya dengan memilih *Draw Tool* lalu mulai untuk membuat rancangan molekul dari atom dan fragmen. Setelah struktur molekul selesai dibuat kemudian dapat dengan mudah dengan memilih ikon optimalkan geometri untuk merapikan gambar (Rayan B., and Rayan A., 2017).

d. SPSS

Metode validasi lainnya adalah validasi ROC pada SPSS yang merupakan suatu validasi berupa kurva yang memplot sensitivitas dari *docking* senyawa dan kombinasi terhadap spesifisitas dengan memasukkan apa yang disebut *Decoy-set* senyawa yang tidak aktif, atau dianggap tidak aktif, yang memiliki telah ‘diunggulkan’ dengan senyawa yang diketahui terhadap target yang dimaksud. Setelah menentukan peringkat, *Decoy-set* ditetapkan berdasarkan skor, pengayaan dapat dihitung dan plot pengayaan atau kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) diplot (Hevener *et al*, 2009).

Ada dua keuntungan kurva ROC :

1. Penggunaannya tidak tergantung pada jumlah aktif di *decoy-set*,
2. Kurva ROC memuat informasi tentang sensitivitas serta spesifisitas.

2.5.3.1.2 Database Pendukung Uji Farmakodinamik

a. *PubChem*

PubChem adalah *database* kimia terbuka di National Institutes of Health (NIH). *PubChem* dapat digunakan untuk memasukkan data terkait dalam *PubChem* kemudian publik dapat menggunakannya. *PubChem* mengumpulkan informasi struktur kimia, sifat fisika kimia, aktivitas biologis, kesehatan, keamanan, data toksisitas dan lain-lain. Sejak diluncurkan pada tahun 2004, *PubChem* menjadi sumber informasi kimia untuk peneliti, pelajar dan publik.

PubChem berisi informasi kimia terbuka terbesar yang memiliki kurang lebih 94 juta senyawa yang didapatkan dari penelitian, usaha pengembangan, serta jurnal. Molekul yang tersedia di *PubChem* sebagian besar adalah molekul kecil dan juga molekul besar yaitu senyawa kimia obat, nukleotida, karbohidrat, lipid, peptida dan makromolekul modifikasi. (*PubChem*, 2018).

PubChem dirancang untuk memberikan informasi tentang aktivitas biologis molekul ukuran kecil, umumnya mereka yang memiliki ukuran molekul kurang dari 500 dalton. Penggabungan *PubChem* dengan Entrez sistem pencarian NCBI menyediakan sub atau struktur, struktur dengan kemiripan data bioaktivitas serta link ke informasi bersifat biologis dalam PubMed dan Sumber Protein Struktur 3D NCBI. Pada penelitian ini *PubChem* digunakan untuk mendukung *AutoDock*.

b. *Decoy*

Dalam penelitian menggunakan *molecular docking* berpotensi untuk memperoleh prediksi aktivitas senyawa yang kurang valid, dimana diakibatkan karena pada ligand tidak mengikat secara tepat pada reseptor atau prediksi geometri yang salah. Ligand yang memberikan prediksi sebagai positif palsu disebut sebagai “*decoy*”. Para ahli telah menyediakan kumpulan senyawa yang disebut sebagai pengecoh dalam memprediksi aktivitas senyawa secara insilico berdasarkan reseptor yang digunakan. Akses secara gratis dapat di dapatkan dalam laman <http://dude.docking.org/> (Graves *et al*, 2005).

c. Marvin Sketch

MarvinSketch adalah alat untuk menggambar struktur kimia. Aplikasi mendukung pemeriksaan valensi, kueri atom dan ikatan, stereokimia, dan templat yang ditentukan pengguna. Pada contoh di bawah ini, pengguna dapat memilih templat dari empat set: "Generik", "Dering", "Asam amino", dan "Polycyclic". Set template disimpan dalam file SD standar (Csizmadia, 1999).

d. UniProt (Universal Protein)

UniProt adalah pusat utama untuk pengumpulan informasi fungsional tentang protein, dengan anotasi yang akurat dan konsisten. Selain menangkap data inti wajib untuk setiap entri UniProtKB (terutama, urutan asam amino, nama protein atau deskripsi, data taksonomi dan informasi kutipan), sebanyak mungkin informasi anotasi ditambahkan. Ini termasuk ontologi biologis yang diterima secara luas, klasifikasi dan referensi silang, dan indikasi yang jelas tentang kualitas anotasi dalam bentuk atribusi bukti data eksperimen dan komputasi (uniport.org). UniProt menyediakan sumber daya pusat yang stabil, komprehensif, dapat diakses secara bebas, tentang urutan protein dan anotasi fungsional (Anonim, 2007).

e. BLAST (Basic Local Alignment Search Tool)

BLAST merupakan salah satu website yang digunakan untuk menemukan daerah kesamaan lokal antara urutan. Program ini membandingkan *sequence* nukleotida atau protein dengan mengurutkan basis data dan menghitung signifikansi statistik kecocokan. BLAST dapat digunakan untuk menyimpulkan hubungan fungsional dan evolusi antara *sequence* serta membantu mengidentifikasi famili gen (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)

f. MODELLER

MODELLER merupakan suatu website yang digunakan untuk homologi atau pemodelan komparatif dari struktur tiga dimensi protein (B. Webb & A. Sali, 2016). Pengguna memberikan keselarasan urutan yang akan dimodelkan dengan struktur terkait yang diketahui dan MODELLER secara otomatis menghitung model yang mengandung semua atom non-hidrogen. MODELLER mengimplementasikan

pemodelan struktur protein komparatif dengan kepuasan pengekangan spasial dan dapat melakukan banyak tugas tambahan, termasuk pemodelan de novo loop dalam struktur protein, optimalisasi berbagai model struktur protein sehubungan dengan fungsi tujuan yang didefinisikan secara fleksibel, multi-alignment urutan protein dan / atau struktur, pengelompokan, pencarian database urutan, perbandingan struktur protein, dll (A. Fiser *et al*, 2000).

g. *Metapocket*

MetaPocket merupakan suatu *webtool* yang digunakan untuk memprediksi sisi reseptor yang mengikat obat (Zhang,2011). Huang dan Schroeder (2008) mengikuti gagasan *metaPPI*, *MetaPocket* mencakup 4 prediktor situs pengikatan protein-protein (LIGSITEcs, PASS, Q-SiteFinder, dan SURFNET) digabungkan bersama untuk meningkatkan tingkat keberhasilan prediksi. Hasil perbandingan menunjukkan bahwa *MetaPocket* meningkatkan tingkat keberhasilan prediksi dari 70 hingga 75%. Ada tiga langkah di Prosedur *MetaPocket* 2.0: metode *calling-based*, *generating meta-pocket sites* and pemetaan residu yang mengikat *ligand* (Zhang, 2011).

2.5.3.2 Perangkat Lunak dan Database Pendukung Uji Farmakokinetik

2.5.3.1.1 Perangkat Lunak Utama Uji Farmakokinetik

Swiss-ADME adalah web tool yang dapat diakses secara gratis untuk memprediksi *physicochemical properties*, *pharmacokinetics*, *drug-likeness* dan *medicinal chemistry friendliness* dengan beberapa metode yang valid seperti *BOILED-egg*, *iLOGP*, dan *Bioavailability radar*. Untuk melakukan input data dan intepretasi dapat dilakukan pada <http://www.swissadme.ch.Specialists>.

Drug-likeness menilai secara kualitatif peluang molekul untuk menjadi obat oral. Keserupaan dengan obat dibentuk dari inspeksi struktural atau fisikokimiawi senyawa-senyawa pengembangan yang cukup maju untuk dipertimbangkan sebagai kandidat obat-oral. Gagasan ini secara rutin digunakan untuk melakukan pengecualian molekul dengan sifat-sifat yang paling mungkin tidak sesuai dengan profil farmakokinetik yang dapat diterima. Bagian *SwissADME* ini memberikan akses ke lima filter berbasis aturan yang berbeda, dengan rentang sifat yang

beragam di mana molekul didefinisikan sebagai seperti obat. Filter ini sering berasal dari analisis oleh perusahaan farmasi besar yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas koleksi kimia berpemilik mereka. Filter Lipinski (Pfizer) adalah pelopor aturan-lima yang diterapkan dari ref (Daina *et al*, 2017).

2.5.3.1.2 Database Pendukung Uji Farmakokinetik

SMILES pada *PubChem* digunakan sebagai *database* pada uji farmakokinetik. Dimana SMILES merupakan bahasa notasi kimia yang dirancang khusus untuk penggunaan komputer oleh ahli kimia yang menginterpretasikan Molekuler struktur ditentukan secara unik dan akurat dan dapat digunakan dengan basis data kimia pada perangkat lunak komputer yang bisa membaca struktur kimia secara spesifik (Weininger, 2006).

